

CÁNCER COLORRECTAL,

Causas moleculares y posibles biomarcadores para el diagnostico precoz, pronóstico y predicción en la terapia contra el cáncer.

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Alba Robles Almenta

alba.robles4@gmail.com

Grado en Bioquímica-Universidad Autònoma de Barcelona

Junio, 2014



INTRODUCCIÓN

El CCR corresponde a todos aquellos tumores ubicados en el intestino grueso. Es el tercer tipo de cáncer más común en el mundo y de mayor causa de mortalidad. La carcinogénesis colorrectal se caracteriza por una inestabilidad genómica producida por diferentes vías que da lugar a una acumulación de mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumores y producción de proteínas no funcionales que les confieren a las células ventajas en la proliferación y un aumento de la supervivencia. En el CCR la señalización mediada por EGFR desencadena el aumento de la proliferación tumoral. En los últimos años se están utilizando en la clínica los anticancerígenos Cetuximab y Panitumumab, moAbs que tienen como diana EGFR para el tratamiento de CCRm. El objetivo del trabajo es la descripción de las bases genéticas y moleculares del CCR dando énfasis en los diferentes posibles biomarcadores moleculares que podrían ser útiles en el diagnostico precoz, pronóstico y predicción en la terapia contra el cáncer.

Abreviaciones relevantes: CIMP: fenotipo metilador de islas CpG, CCR: cáncer colorrectal, CCRm: CCR metastásico, ES: especificidad, GCN: número de copias del gen, GI: gastrointestinal, S: sensibilidad, SL: Síndrome de Lynch; moAbs: anticuerpos monoclonales, EGFR: Epidermal growth factor receptor

Vía de la inestabilidad cromosómica (CIN): inactivación de genes supresores (APC, TP53), activación de protooncogenes (KRAS, BRAF), 18qLOH, mutaciones en TGFβ2R y PIK3CA y alteraciones en la ruta Wnt, SMAD o DCC.



Vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI)- Sistema MMR- Síndrome de Lynch: alteración de genes de reparación del DNA (genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2).



Vía del fenotipo metilador- Hipermetilación de promotores de genes de las islas CpG- Silenciamiento de genes (Vía epigenética): inactivación de genes supresores de tumores dando lugar a CIMP.



Figura 1: Vías de carcinogénesis colorrectal, clasificación molecular tumoral y origen genético.

1. Estudio de EGFR para el tratamiento con Cetuximab y Panitumumab.

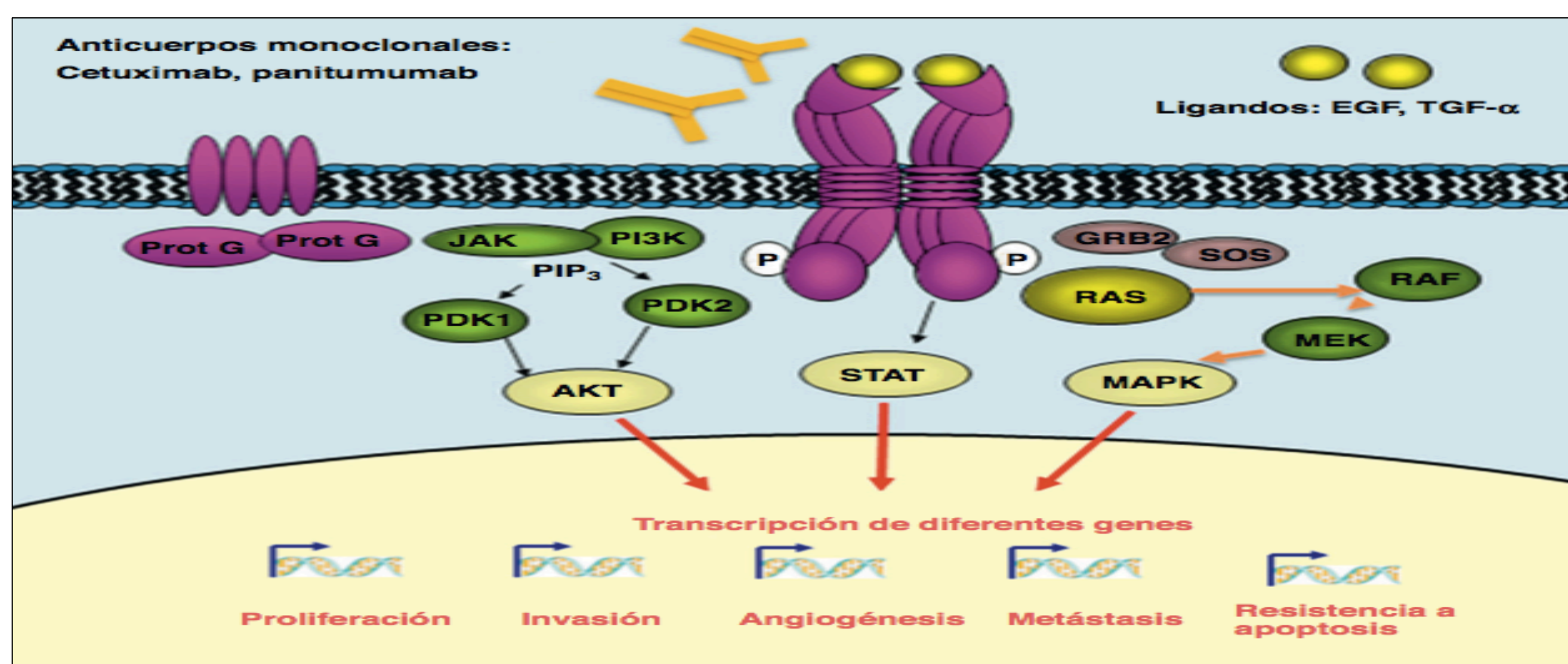
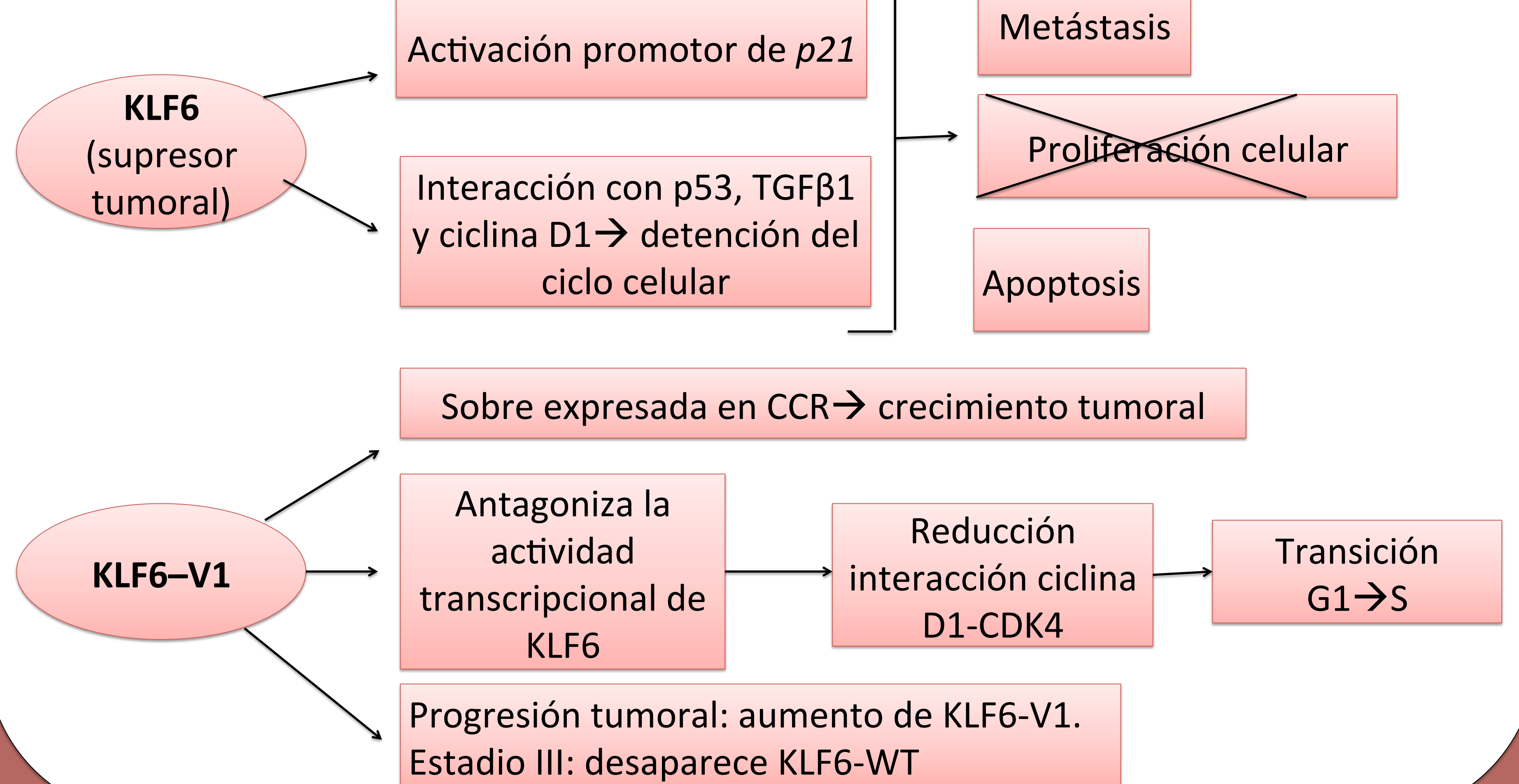


Figura 2: Esquema de señalización mediada por EGFR. Cuando se activa EGFR por EGF, TGF-α, AREG, EREG, β-regulina o neuregulina, la señal puede ir por la vía KRAS-BRAF-MAPK, PI3K-AKT-PTEN-mTOR o por la vía STAT. El 65-70% de casos de CCR sobre expresan EGFR (estadios II y IV). Los moAbs anti-EGFR inactivan el ectodominio de EGFR inhibiendo la progresión celular y la angiogénesis y aumentando la apoptosis. Existe una asociación entre el aumento de GCN de EGFR y un resultado clínico positivo al tratamiento. Igual sucede cuando hay expresión de altos niveles de mRNA de los ligandos de EGFR (EREG y AREG) en pacientes KRAS WT, pudiendo servir como marcadores pronósticos para la terapia con moAbs anti-EGFR.

3. Estudio de KLF6 (factor de transcripción Krüppel) como biomarcador para el diagnostico precoz.



CONCLUSIONES, Terapia moAbs Anti-EGFR

- Evaluación de los diferentes biomarcadores de la cascada de señalización de EGFR determinante de la formación, proliferación y progresión del CCR mediante un **multianálisis de todos los efectores de las vías implicadas** (KRAS-RAF-MAPK y PIK3-PTEN-AKT) para aumentar la S y la ES en las pruebas de cribado, así como la predicción a la resistencia a la terapia biológica mejorando las decisiones terapéuticas en este tipo de tumores.
- La formación de una erupción acneiforme por inhibición de EGFR y reducción de la expresión de proteínas del citoesqueleto (vinculina y actinina α) indica beneficio clínico del tratamiento.
- La inhibición de *KLF6-V1* podría ser una buena diana terapéutica → inhibición de la proliferación, migración e invasión de las células tumorales.

2. Estudio de la familia RAS y efectores de EGFR en la valoración de la respuesta al tratamiento con moAbs anti-EGFR.

Mutación KRAS (crom 12p12.1)	Consecuencia molecular	Consecuencia en la clínica
Mutación (en general)	Comunes en tumores MSI-L o MSS	
Transiciones G→A y Transversiones G→T en "hotspots" críticos en la regulación de KRAS (codones 12, 13 y 61)	Es la mutación más probable Activación constitutiva de KRAS	Cascada señalización activa y proliferación no regulada. Aumenta la muerte en pacientes en estadios II y III de CCR.
Mutación p.G13D	Actividad de transformación más débil que si la mutación es en el codón 12	Supervivencia más alta. Fenotipo no mucinoso.
Mutaciones en codón 61		Menor respuesta al tratamiento que pacientes KRASWT
Mutación p.G12V		Fenotipo mucinoso, mal pronóstico
Estado de N-RAS (crom 1p13.2)	Consecuencia molecular	Consecuencia en la clínica
Mutación en el codón 61		Falta de respuesta a la terapia
Estado de BRAF (crom 7q34)	Consecuencia molecular	Consecuencia clínica
Mutaciones (en general)	Normalmente en tumores MSI-H >90% → fenotipo CIMP	Pronóstico pobre. Metástasis en el peritoneo y en el nodo linfático pero baja metástasis en el pulmón.
Mutación V600E (transversión T→A) en el dominio de activación de la quinasa	Aumento de la activación de MAPK1/3 → activación constitutiva de la vía RAF-MAPK-ERK	Resistencia al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR. Periodo libre de enfermedad corto, disminución supervivencia global

Tabla 1: Mutaciones en efectores de EGFR. En el 34-45% de los casos de CCRm encontramos KRAS mutado que determinará la activación de la vía RAS-RAF-MAPK independientemente de la activación inducida por ligando, dichos pacientes no se benefician de la terapia con moAbs anti-EGFR. Las mutaciones en KRAS también se relacionan con metástasis al pulmón por aumento de producción de proteasas que degradan la matriz extracelular y promueven la angiogénesis. El papel de BRAF se debe a que este codifica por una Serin-Treonina quinasa que permite la fosforilación y activación de MEK y ERK generando un aumento en la transcripción de genes que promueven una mayor proliferación y supervivencia celulares. Ya que solo se han observado mutaciones en BRAF en pacientes con CCR esporádico y no en SL, su estudio podría servir para distinguir estos dos subgrupos de tumores, además de cómo marcador pronóstico.

FUTURO

- Aumento de la S en el estudio de mutaciones en *KRAS* (biomarcador negativo) para la **terapia individualizada del CCR con moAbs anti-EGFR** para la selección de pacientes CCRm que puedan beneficiarse de dicha terapia, independientemente de la expresión de *EGFR*.
- Predicción de la respuesta al tratamiento y de la dosis necesaria de moAbs anti-EGFR basada en la presencia de una erupción cutánea.
- Estudio de la forma *KLF6* WT y de *KLF6-V1* como marcador para el diagnostico precoz del CCR y como estudio de la etapa en la que se encuentra el tumor.

Puntos fuertes

- Gran cantidad de **estudios realizados** sobre las vías metabólicas implicadas en el CCR gracias a los cuales se ha encontrado la terapia biológica con moAbs anti-EGFR.

Puntos débiles

- S de las pruebas de cribado:** caso de *KRAS* (S=47%) → Posibles falsos negativos y por tanto, es necesario el aumento de S en los métodos de detección de mutaciones en *KRAS*.
- Desarrollo de nuevas moléculas diana para el tratamiento de CCR:** el bloqueo de una sola molécula no es suficiente (posible activación de vías alternativas y no bloqueo de la progresión tumoral) → terapias con múltiples dianas.

BIBLIOGRAFÍA RELEVANTE

Duffy, M.J., Lamer, R., Haglund, C., Nicolini, A., Kalousová, M., Holubec, L. And Sturgeon, C., "Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update", Int. J. Cancer: 134(11):2513-22, VC 2013 UICC.
Hernández-Losa, J., Sanz, J., Landolfi S., López-Ríos, F., Palacios, J., Bautista, M., Díaz-Rubio, E., Tabernero, J., García Foncillas, J., Ramón y Cajal, S., "Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon", Rev Esp Patol, 45(2):76-85, 2012 (Figura 2)
Tian, S., Simon, I., Moreno, V., Roepman, P., Tabernero, J., Snel, M., Veer van't, L., Salazar, R., Bernards, R. and Capella, G., "A combined oncogenic pathway signature of BRAF, KRAS and PI3KCA mutation improves colorectal cancer classification and cetuximab treatment prediction", Gut, 62: 540-549, 2013.
Andreoli, V., Gehrau, R. and Bocca, J.L., "Biology of Krüppel-Like Factor 6 Transcriptional Regulator in Cell Life and Death", Life, 62(12): 896-905, 2010.
Borrás Flores, E., "Estudi de variants de significat desconegut en la síndrome de Lynch", Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, 2012 (Figura 1)
Tetreault, M., Yang, Y. and Katz, J., "Krüppel-like factors in cancer", Nature Reviews Cancer 13, 701-713, 2013